


論文要旨

論文題目

HEPATIC ALANINE:GLYOXYLATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY AND
OXALATE METABOLISM IN VITAMIN B₆-DEFICIENT RATS

(ビタミンB₆欠乏ラットの肝臓中アラニン:グリオキシル酸アミノ基転移酵素
活性とシュウ酸代謝)

氏名 西島 さおり 印 

論文要旨

(研究の目的) シュウ酸は2価のカルボン酸で、グリオキシル酸とアスコルビン酸より産生され、カルシウムの貯蔵と濃度調節に関与している。シュウ酸自体毒性の強い物質であり、ヒトでは尿路結石の主たる構成成分である。ヒトと草食動物では細胞内に解毒機構が存在し、シュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸は肝細胞のペルオキシゾームに局在するアラニン：グリオキシル酸アミノ基転移酵素 (AGT) とグリオキシル酸還元酵素によってそれぞれグリシンとグリコール酸に代謝される。前者の酵素欠損が過シュウ酸尿症1型であり、後者の酵素欠損が2型である。AGTは、ピリドキシンとの結合部位を有し、それを補酵素としている。そのため、過シュウ酸尿症1型の治療として、ピリドキシン大量療法が実施される。また、ビタミンB6欠乏によるシュウ酸カルシウム結石の発生頻度が高く、ビタミンB6欠乏ラットでは4～8

週後にシュウ酸カルシウム結石形成が報告されている。そこで本研究では、ビタミンB6欠乏ラットの肝臓中AGT活性とシュウ酸代謝について検討した。

(方法) Wistar系雄性ラットを2群に分け(各群6頭)それぞれ通常食とビタミンB6欠乏食を投与した。投与後4週目に各ラットの体重、血中クレアチニン、ALT、AST、尿中クレアチニン、シュウ酸、その代謝関連物質(グリコール酸、グリシン、クエン酸)を測定し、群間比較した。同時に、肝臓中AGT活性とAGT-mRNA量も測定し、群間比較した。

(結果) ビタミンB6欠乏食ラットでは著しい体重減少を認め、血中クレアチニン、ALT及びAST値は通常食ラットに比べて有意($p < 0.01$)に低かった。ビタミンB6欠乏食ラットの尿中シュウ酸/クレアチニン比と尿中グリコール酸/クレアチニン比は通常食ラットに比べて有意($p < 0.01$)に

高く、尿中グリシン／クレアチニン比と尿中クエン酸／クレアチニン比は有意 ($p < 0.01$) に低かった。また、ビタミン B 6 欠乏食ラットの肝臓中 AGT 活性と AGT-mRNA 量は通常食ラットに比べて有意 ($p < 0.01$) に低かった。

(結論) 以上より、AGT の補酵素であるビタミン B 6 の欠乏は成長阻害をもたらした。また、ビタミン B 6 欠乏は肝臓における AGT 活性を低下させるだけでなく、AGT 遺伝子発現をも低下させ、尿中シュウ酸排泄量を増加させることが明らかになった。さらに、ビタミン B 6 欠乏食ラットでは、過シュウ酸尿症の他に低クエン酸尿も呈した。したがって、尿中でシュウ酸カルシウムの結晶化、凝集、成長を阻止するクエン酸の排泄低下も、ビタミン B 6 欠乏におけるシュウ酸カルシウム結石形成の原因と考えられた。

論文審査結果の要旨

| | | | | |
|--|--------------|----------------|-----|--------|
| 報告番号 | * 課程博 論文博 | 第 号 | 氏 名 | 西島 さおり |
| | | 平成 14年 11月 12日 | | |
| 論文審査委員 | 主査教授 | 岩 永 正 明 | | (印) |
| | 副査教授 | 瀧 下 修 一 | | (印) |
| | 副査教授 | 高 須 信 行 | | (印) |
| (論文題目) HEPATIC ALANINE:GLYOXYLATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY AND OXALATE METABOLISM IN VITAMIN B6-DEFICIENT RATS (ビタミンB6欠乏ラットの肝臓中アラニン:グリオキシル酸アミノ基転移酵素活性とシュウ酸代謝) | | | | |
| (論文審査結果の要旨) 上記の論文について慎重に審査を行い、次のような結果を得た。 | | | | |
| 1. 研究の背景と目的 尿路結石の約80%はシュウ酸カルシウム結石であることから、生体内におけるシュウ酸代謝を把握することは結石の成因を理解する上で重要である。尿中シュウ酸の約60%はグリオキシル酸を前駆物質として産生されるが、シュウ酸は生体内でそれ以上代謝されることはない。グリオキシル酸の大部分はアラニン:グリオキシル酸アミノ基転移酵素 (AGT) と補酵素であるビタミン B6 の働きによりグリシンへと変換される。そこで本研究では、ビタミン B6 欠乏がラットの肝臓中 AGT 活性、AGT-mRNA 量、シュウ酸代謝に及ぼす影響を検討した。 | | | | |
| 2. 研究内容 Wistar 系雄性ラットを2群に分け、それぞれ通常食とビタミン B6 欠乏食を投与した。投与4週後に各ラットの体重を測定し、血清クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、尿中クレアチニン、シュウ酸、グリコール酸、グリシン、クエン酸などを測定した。また、肝臓中 AGT 活性と AGT-mRNA 量を測定し、群間比較した。その結果、ビタミン B6 欠乏ラットでは体重、血清クレアチニン、ALT 及び AST 値は対照ラットに比べて有意に低かった。また、尿中シュウ酸/クレアチニン比と尿中グリコール酸/クレアチニン比は対照ラットに比べて有意に高く、尿中グリシン/クレアチニン比と尿中クエン酸/クレアチニン比は有意に低かった。肝臓の AGT 活性及び AGT-mRNA 量は、対照ラットに比べてビタミン B6 欠乏ラットで有意に低かった。したがって、ビタミン B6 欠乏状態は、肝臓中 AGT 活性と AGT-mRNA 産生量を低下させることにより、尿中シュウ酸排泄を増加させた。さらに、その欠乏状態は尿中クエン酸排泄を減少させた。 | | | | |
| 3. 研究成果の意義と学術的水準 ビタミン B6 欠乏により肝臓中 AGT 活性が低下し、尿中シュウ酸排泄が増加することは知られていたが、肝臓中の AGT 産生量や尿中シュウ酸関連物質の変化について詳細な検討をした報告はなかった。本研究は、AGT の補酵素であるビタミン B6 が欠乏することにより AGT-mRNA 産生量自体が減少し、酵素活性が低下することを明らかにした。また、AGT 活性の低下によるシュウ酸排泄の増加とともに、結石形成阻止物質である尿中クエン酸排泄が減少することも見出した。これは、ビタミン B6 欠乏状態での結石形成のメカニズムを考える上で重要であり、国際的に評価できるものとする。 | | | | |
| 以上により、本研究は学位授与に十分に値するものであると判断した。 | | | | |

備考 1 用紙の規格はA4とし縦にして左横書とすること。

2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。

3 *印は記入しないこと。